

09/936566

PCT/JP01/00272

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

17.01.01

REC'D 09 MAR 2001

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

JP01/272

出願年月日  
Date of Application:

2000年 1月17日

出願番号  
Application Number:

特願2000-007532

出願人  
Applicant(s):

帝人株式会社

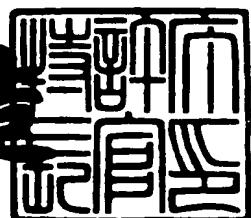
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 2月23日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3009547

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** P33123  
**【提出日】** 平成12年 1月17日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07D235/28  
**【発明の名称】** ベンズイミダゾール誘導体  
**【請求項の数】** 14  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 斎藤 博  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 松本 由之  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000003001  
**【氏名又は名称】** 帝人株式会社  
**【代表者】** 安居 祥策  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100077263  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 前田 純博  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 010250  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

特2000-007532

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

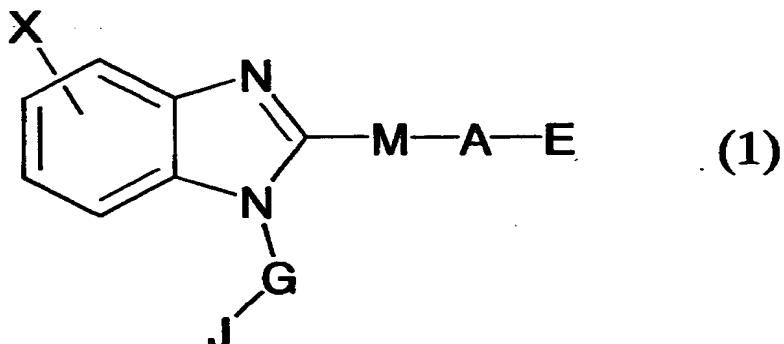
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)

【化1】



[式(1)中、Xはシアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$   
 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ （ここで $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は水素原子、または炭素数1～4のアルキル基  
を表す。）を表す。；

Aは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基、{ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO<sub>2</sub>、CN、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合してもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらはアルキレン基、またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換してもよい。}を表す。かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中にO、S、SO<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>を、一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合す

ることはない。ここで、 $R^3$ は水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。；

Eは $-COOR^3$ 、 $-SO_3R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基を表す（ここで $R^3$ は上記定義に同じである。）。；

Gは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表す。{途中にO、S、 $SO_2$ 、 $NR^3$ を、一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が、直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、 $R^3$ は上記定義に同じである。なおここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、 $NO_2$ 、CN、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基を表す。}；

Jは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、無置換のナフチル基、置換もしくは無置換の炭素数4～9のアリール基{ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、 $NO_2$ 、CN、直鎖、環状または分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらはアルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。}を表す。；

Mは硫黄原子、スルホキシド、スルホン、または単結合を表す。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

【請求項2】 上記式(1)において、Xがシアノ基である請求項1記載の

ベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項3】** 上記式(1)において、Mが硫黄原子である請求項1または請求項2記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項4】** 上記式(1)において、Mがスルホキシドである請求項1または請求項2記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項5】** 上記式(1)において、Mがスルホンである請求項1または請求項2記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項6】** 上記式(1)において、Mが単結合である請求項1または請求項2記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項7】** 上記式(1)において、Aが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキレン基である請求項1～請求項6のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。ただし、ここにいう置換基はハロゲン原子および/またはトリハロメチル基であり、これらはアルキレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

**【請求項8】** 上記式(1)において、Jが無置換のナフチル基または置換もしくは無置換の炭素数6～9のアリール基である請求項1～請求項7のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。ただし、ここにいう置換基は、ハロゲン原子、直鎖、環状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基であり、これらの置換基はアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

**【請求項9】** 上記式(1)において、Gが $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2S-$ または $-CH_2CH_2S-$ （これらの置換基は、その右側でJに結合している。）である請求項1～請求項8のいずれかに記載の

ベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項10】** 上記式(1)において、EがCOOHまたはテトラゾール-5-イル基である請求項1～請求項9のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

**【請求項11】** 請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体および／またはその医学上許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

**【請求項12】** ヒトキマーゼ活性阻害作用を有する請求項11記載の医薬組成物。

**【請求項13】** 疾患の予防剤または治療剤である請求項12記載の医薬組成物。

**【請求項14】** 疾患が炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、または骨・軟骨代謝疾患である請求項13記載の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なベンズイミダゾール誘導体に関する。さらに詳しくは、ヒトキマーゼ活性阻害剤として有用な新規ベンズイミダゾール誘導体に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

キマーゼ(chymase)はマストセル(mast cell)顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与するさまざまな生体反応に深く関与している。例えば、マストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1- $\beta$ (IL-1 $\beta$ )の活性化、マトリックスプロテアーゼ(matrix protease)の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- $\beta$ (TGF- $\beta$ )の遊離促進、サブスタンスP(substance P)またはバソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)の活性化、アンジオテンシン(Ang)IからAngIIへの変換作用、エンドセリン(Endothelin)変換作用等、多様な作用が報告さ

れている。

#### 【0003】

以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患等に対する予防剤および／または治療剤に応用可能な化合物である。

#### 【0004】

従来キマーゼ活性阻害剤としては、トリアジン誘導体（特開平8-208654号公報）；ヒダントイン誘導体（特開平9-31061号公報）；イミダゾリジン誘導体（国際出願WO96/04248号明細書）；キナゾリン誘導体（国際出願WO97/11941号明細書）；複素環アミド誘導体（国際出願WO96/33974号明細書）等が知られている。

#### 【0005】

しかしながら、トリアジン誘導体については、ラットのキマーゼを用いて阻害活性を見ており、ヒトのキマーゼに対する阻害効果については不明である。ヒダントイン誘導体については、ヒトのキマーゼに対する阻害活性を見ているものの、総じて活性が弱く、不十分である。イミダゾリジン誘導体については、その化学的構造からキマーゼの不可逆的阻害剤（自殺基質）になっている可能性が高い。また上記に挙げた構造はいずれも、本発明のベンズイミダゾール構造と大きく異なっている。

#### 【0006】

一方、本発明のベンズイミダゾール誘導体の関連技術としては、米国特許第5021443号、5124336号、または5128339号明細書に記載されたベンズイミダゾール誘導体がある。しかしながら、ベンズイミダゾール骨格の4、5、6、または7位にシアノ基、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $\text{CONR}^1\text{R}^2$ （ $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は水素原子、または炭素数1～4のアルキル）を有した化合物については何ら記載も示唆もない。また、該明細書にはヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載も示唆もない。

【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供することである。

【0008】

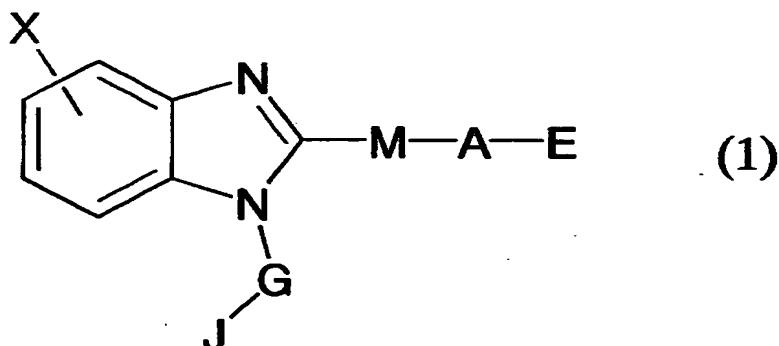
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的を達成するため銳意検討を重ねた結果、ヒトキマーゼに對して選択的に阻害活性を持つ、従来報告されているセリンプロテアーゼ阻害剤のいずれとも全く異なった構造を有する化合物を見出した。

すなわち、本発明は下記式(1)

【0009】

【化2】



【0010】

[式(1)中、Xはシアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$   
 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は水素原子または炭素数1～4のアルキル)を表す。  
;]

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖または分岐状のアルケニレン基、(ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、 $\text{NO}_2$ 、CN、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基(この場合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合してもよい。)、直鎖もしくは分岐状

の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基を表す。これらはアルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で、一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。}を表す。

(途中にO、S、SO<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>を、一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が、直接Mに結合することはない。またR<sup>3</sup>は、水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。)。;

Eは、-COOR<sup>3</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>、-CONHR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル基または5-オキソ-1，2，4-チアジアゾール-3-イル基を表す(ここでR<sup>3</sup>は、上記定義に同じである。)。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表す。(途中にO、S、SO<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>を、一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が、直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、R<sup>3</sup>は上記定義に同じである。なおここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO<sub>2</sub>、CN、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基(この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合してもよい。)、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基を表す。)；

Jは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキル基、無置換のナフチル基、置換もしくは無置換の炭素数4～9のアリール基(ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO<sub>2</sub>、CN、直鎖、環状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基(この場合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合してもよい。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のア

シルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基を表す。これらはアルキレン基またはアリール基の任意の場所で、一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。} を表す。;

Mは硫黄原子、スルホキシド、スルホン、または単結合を表す。]

で表されるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩である。

### 【0011】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の上記式(1)で表される化合物の置換基の定義は以下の通りである。

Xは、シアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、 $\text{CONR}^1\text{R}^2$ を表す。なお $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。炭素数1～4のアルキル基として、具体的にはメチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, s, t-)ブチル基を挙げることができる。その中でもメチル基が好ましい。Xとして好ましくはシアノ基を挙げることができる。

### 【0012】

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニレン基を表す。置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキレン基としてはメチレン基、エチレン基、(n, i-)プロピレン基、(n, i, t-)ブチレン基、シクロヘキシレン基を挙げることができる。置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニレン基としてはビニレン基、ビニリデン基、アリレン基等を挙げができる。Aとして好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数2～5の直鎖または分岐状のアルキレン基を挙げができる。

### 【0013】

また、ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO<sub>2</sub>、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基(この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。)、直鎖もしくは分岐状の炭素

数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシリル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシリルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基が挙げらる。これらはアルキレン基またはアルケニル基の任意の場所で、一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。置換基として具体的には、例えばOH、クロロ基、プロモ基、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, t-)ブチル基が挙げられる。

## 【0014】

Eとしては、 $-COOR^3$ 、 $-SO_3R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基を挙げることができ、好ましくは $-COOR^3$ を挙げができる。なお、ここにおける $R^3$ としては水素原子、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基が挙げられ、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、t-ブチル基を挙げることができ、特に好ましくは水素原子を挙げができる。

## 【0015】

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキル基を表す。また、途中にO、S、 $SO_2$ 、 $NR^3$ を、一つあるいは複数個含んでもよい（ただし、これらの原子もしくは原子団が直接イミダゾールの窒素原子に結合することはない。）。ここで、 $R^3$ は上記定義に同じである。またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、 $NO_2$ 、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基を表す。Gとして具体的には、例えば $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 等（これらの置換基は、その右側でJに結合する）

。) が挙げられ、好ましいものとしては $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C$   
 $O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ を挙げることができる。

## 【0016】

Jは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキレン基、無置換のナフチル基、置換もしくは無置換の炭素数4～9のアリール基を表す。置換、もしくは無置換された炭素数4～9のアリール基としてはフェニル基を挙げができる。置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, s, t-)ブチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基を挙げができる。その中でもJとして好ましいものとしては、無置換のナフチル基、置換もしくは無置換の炭素数6～9のアリール基が挙げられる。

## 【0017】

また、ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO<sub>2</sub>、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していくてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられる。これらはアルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。具体的な置換基としては、例えばOH、クロロ基、ブロモ基、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, s, t-)ブチル基、アニリドが挙げられる。

## 【0018】

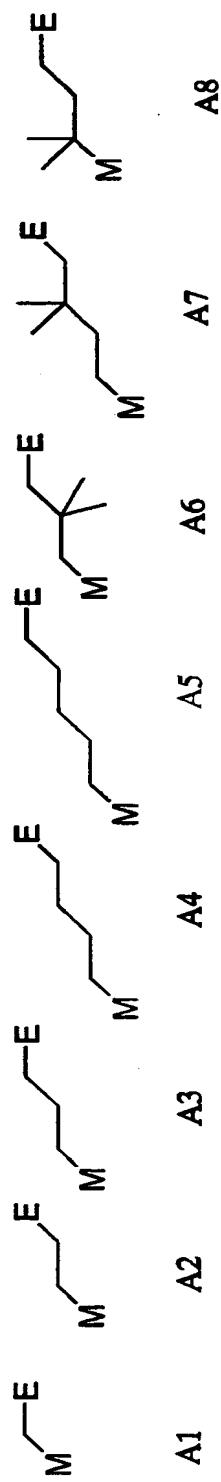
Mは硫黄原子、スルホキシド、スルホキン、または単結合を表す。好ましくは硫黄原子を挙げができる。

## 【0019】

上記式(1)で表される好ましい化合物の具体的例を次表に記載する。表中、特に好ましい化合物は、化合物番号4、10、13、16、18、21、35、37、39、41、45、47、50、63、127、132、138、153、154、155、173の化合物である。なお、表中のA1～A8およびJ1～J68は以下で表される基である。式中、EおよびGは前記に同じである。

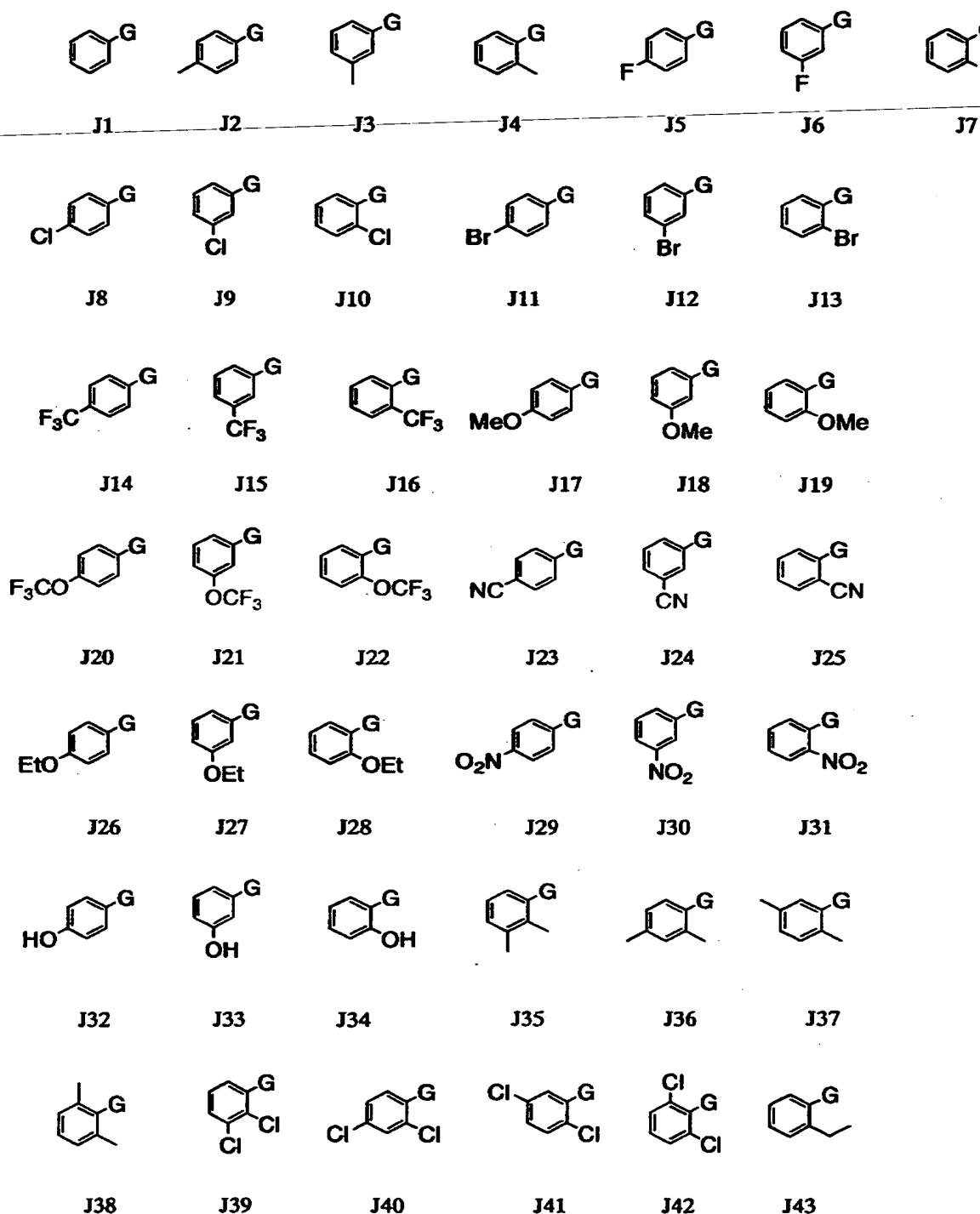
## 【0020】

【化3】



【0021】

【化4】

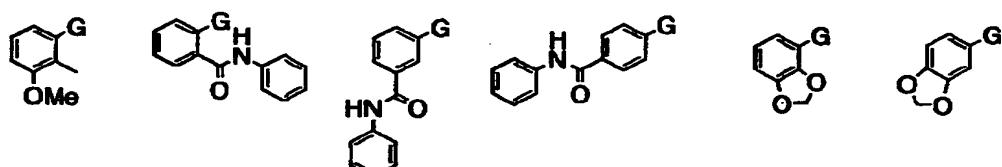


【0022】

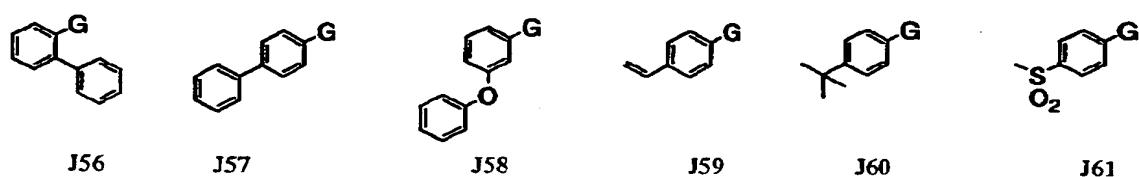
【化5】



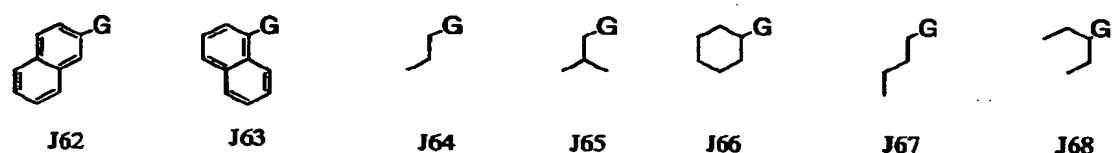
J44 J45 J46 J47 J48 J49



J50 J51 J52 J53 J54 J55

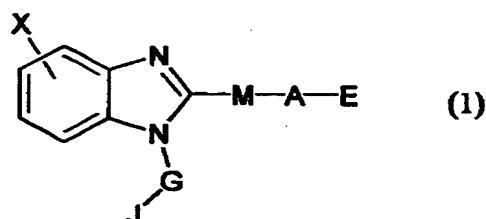


J56 J57 J58 J59 J60 J61



【0023】

【化6】



【0024】

【表1】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
1	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	S
2	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J2	S
3	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J3	S
4	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
5	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J5	S
6	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J6	S
7	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J7	S
8	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J8	S
9	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J9	S
10	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
11	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J11	S
12	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J12	S
13	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
14	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J14	S
15	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J15	S
16	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
17	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J17	S
18	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
19	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J19	S
20	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J20	S
21	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
22	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J22	S
23	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J23	S
24	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J24	S
25	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J25	S

【0025】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
26	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J26	S
27	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J27	S
28	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	S
29	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J29	S
30	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J30	S
31	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J31	S
32	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J32	S
33	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J33	S
34	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J34	S
35	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
36	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J36	S
37	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
38	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J38	S
39	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
40	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J40	S
41	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
42	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J42	S
43	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	S
44	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J44	S
45	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
46	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	S
47	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
48	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J48	S
49	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J49	S
50	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S

【0026】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
51	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J51	S
52	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J52	S
53	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J53	S
54	CN	A3	-COOH	CH <sub>2</sub>	J54	S
55	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J55	S
56	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J56	S
57	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J57	S
58	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J58	S
59	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J59	S
60	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J60	S
61	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J61	S
62	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J62	S
63	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
64	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	S
65	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	S
66	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	S
67	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	S
68	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J68	S
69	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
70	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
71	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
72	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
73	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
74	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
75	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S

【0027】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
76	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
77	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
78	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
79	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
80	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
81	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
82	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
83	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
84	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
85	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
86	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
87	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
88	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
89	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
90	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
91	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
92	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
93	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
94	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
95	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
96	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
97	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
98	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
99	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
100	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S

【0028】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
101	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
102	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
103	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
104	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
105	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
106	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
107	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
108	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
109	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
110	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
111	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
112	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
113	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
114	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
115	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
116	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
117	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
118	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
119	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
120	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
121	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
122	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
123	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
124	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
125	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO

【0029】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
126	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
127	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
128	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
129	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
130	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
131	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
132	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
133	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
134	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
135	CN	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
136	CN	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
137	CN	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
138	CN	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
139	CN	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
140	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
141	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
142	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
143	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
144	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
145	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
146	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
147	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
148	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
149	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
150	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S

【0030】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
151	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
152	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
153	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
154	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
155	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
156	CN	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
157	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	S
158	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
159	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
160	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
161	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
162	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
163	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
164	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
165	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
166	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
167	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
168	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
169	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
170	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
171	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO
172	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	SO <sub>2</sub>
173	CN	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合
174	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	S
175	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S

## 【0031】

化合物No.	X	A	E	G	J	M
176	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	S
177	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	S
178	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	S
179	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	S
180	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	S
181	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	S
182	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	S
183	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	S
184	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	S
185	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	S
186	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	S
187	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S
188	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S0
189	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	S0 <sub>2</sub>
190	CN	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	単結合

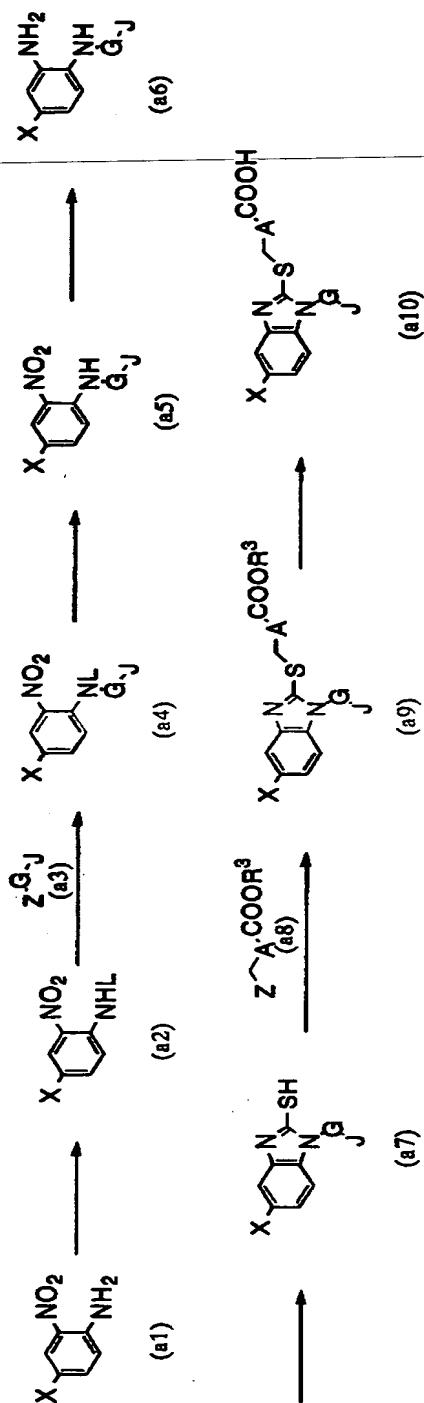
## 【0032】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体（1）においてEがCOOH、MがSである場合、例えば以下に示す合成法（A）により製造することができる。

## 【0033】

合成法（A）

【化7】



【0034】

[式中、Zはハロゲンを示し、X、R<sup>3</sup>、A、G、およびJは前記に同じである。]

【0035】

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体(a1)のアミノ基をLにより保護し(a2)得る。これにハライド誘導体(a3)を反応させ(a4)を得、Lを脱保護することにより(a5)を得る。(a5)のニトロ基を還元しオルトフェニレンジアミン誘導体(a6)を得る。これにCS<sub>2</sub>またはエチルキサントゲン酸カリウムを反応させ、化合物(a7)とした後、これにハライドエステル誘導体(a8)を反応させ、本発明の化合物(a9)を得ることができる。(a9)の一COOR<sup>3</sup>を必要に応じて加水分解することで、R<sup>3</sup>が水素原子である本発明のベンズイミダゾール誘導体(a10)を得ることができる。また、2-ニトロアニリン誘導体(a1)に対して無保護のままハライド誘導体(a3)を反応させることにより化合物(a4)を直接得ることも可能である。保護基Lとしては、トリフルオロアセチル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。

## 【0036】

2-ニトロアニリン誘導体(a2)とハライド誘導体(a3)との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシリ化反応の条件に従い、例えばNaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。

## 【0037】

ニトロ基の還元は通常の接触還元反応の条件に従い、例えば、酸性、中性、または塩基性条件下、Pd-C等の触媒存在下、室温～100℃の温度で水素ガスと反応させることにより行うことができる。また、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法、中性またはアルカリ性条件下で亜鉛末を用いる方法により行うことができる。

## 【0038】

オルトフェニレンジアミン誘導体(a6)の環化はCS<sub>2</sub>、またはエチルキサントゲン酸カリウムを用いて反応することができる。CS<sub>2</sub>の反応は、例えばザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)1954年19巻631-637頁(Pyridine solution)またはザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Che

m) 1993年36巻1175~1187頁(EtOH solution)記載の方法により行うことができる。エチルキサントゲン酸カリウムの反応はオーガニック・シンセシス1963年4巻569~570頁記載の方法により行うことができる。

## 【0039】

チオベンズイミダゾール類(a7)とハライドエステル(a8)との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基の存在下に0℃~200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。

## 【0040】

カルボキシ保護基R<sup>3</sup>の脱離反応としては、水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法を用いることが好ましい。

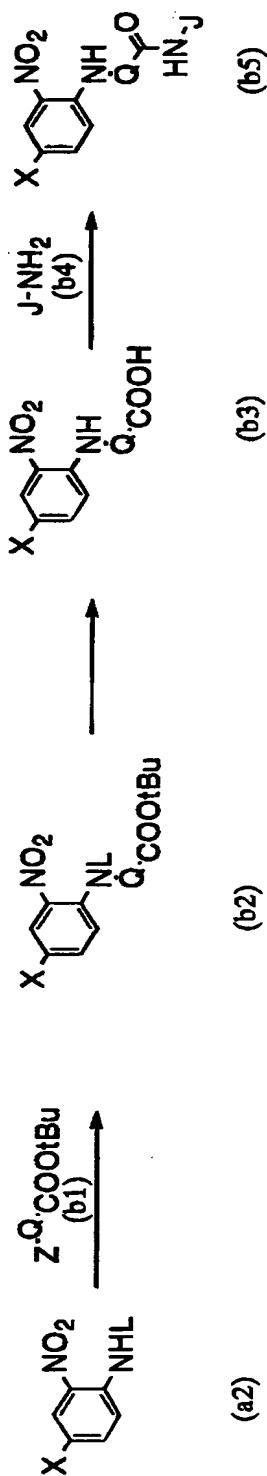
## 【0041】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体(1)においてEがCOOH、MがS、Gがアミド結合である場合、以下に示す合成法(B)により製造することができる。

## 【0042】

合成法(B)

【化8】



【0043】

[式中、Qはメチレン基、フェニレン基等を示し、Zはハロゲンを示す。X、JおよびIは前記に同じである。]

## 【0044】

すなわち、アニリン誘導体（a2）にtert-ブチルエステルハライド誘導体（b1）を反応させ化合物（b2）を得、これを酸性条件下で加水分解することにより（b3）を得る。これにアミン誘導体（b4）を縮合させ（b5）を得、以後、合成法（A）と同様に、還元、環化、アルキル化、および脱保護することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体が得られる。

## 【0045】

縮合アミド化の条件は縮合剤を用いる一般的な方法が用いられる。縮合剤としてはDCC、DIPC、EDC=WSCI、WSCI・HCl、BOP、DPPA等が挙げられ、これらを単独で用いるかまたはHONSu、HOBut、HOOBt等と組み合わせて用いる。反応はTHF、クロロホルム、t-ブタノール等の適当な溶媒中、0℃～200℃の温度条件下で行われる。

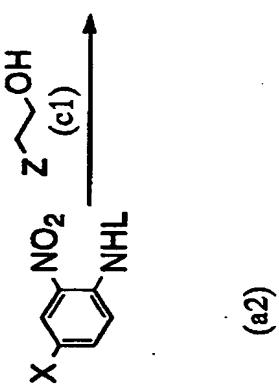
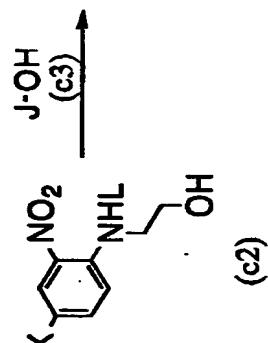
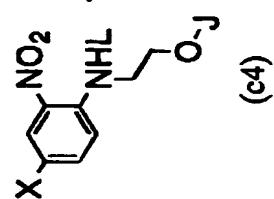
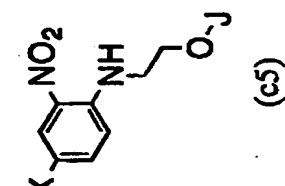
## 【0046】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体（1）においてEがCOOH、MがS、Gがエーテル結合を有する場合においては、以下に示す合成法（C）により製造することができる。

## 【0047】

合成法（C）

【化9】



【0048】

[式中、Zはハロゲンを示す。X、J、およびLは前記に同じである。]

すなわち、アニリン誘導体(a2)に、たとえばハライドアルコール誘導体(c1)を反応させ、化合物(c2)を得る。これにフェノール誘導体(c3)を

反応させ、エーテル体（c4）を得、これを加水分解することにより（c5）を得る。以後、合成法（A）と同様に、還元、環化、アルキル化、および脱保護することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体が得られる。

【0049】

エーテル化反応はトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン化合物およびDEAD、TMAD等のアゾ化合物を用い、N-メチルモルホリン、THFなどの適当な溶媒中、0℃～200℃の温度条件下で光延反応およびその類似反応により行われる。

【0050】

その他の反応については合成法（A）と同様に行なうことができる。

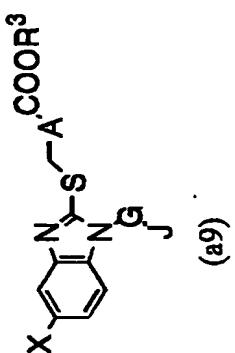
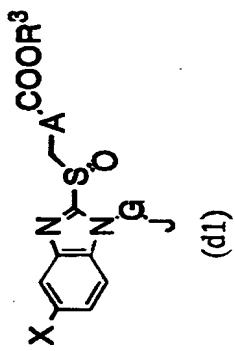
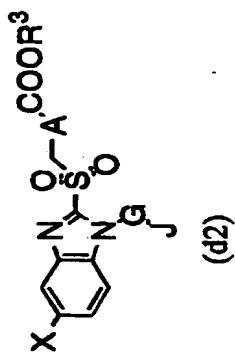
【0051】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体（1）において、Mがスルホキシドまたはスルホンの場合は以下に示す合成法（D）により製造することができる。

【0052】

合成法（D）

【化10】



【0053】

[式中、X、A、G、JおよびR<sup>3</sup>は前記に同じ。]

【0054】

すなわち、チオベンズイミダゾール化合物（a 9）を過酸化化合物と適当な溶媒中で反応させることによりスルホキシド誘導体（d 1）および／またはスルホン誘導体（d 2）が得られる。用いられる過酸化化合物としては、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。化合物（a 9）と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、一般的に1.2倍モル～5倍モル量程度用いることが好ましい。各反応は通常0～50℃程度、好ましくは0℃～室温で行われ、一般的に4～20時間程度で終了する。

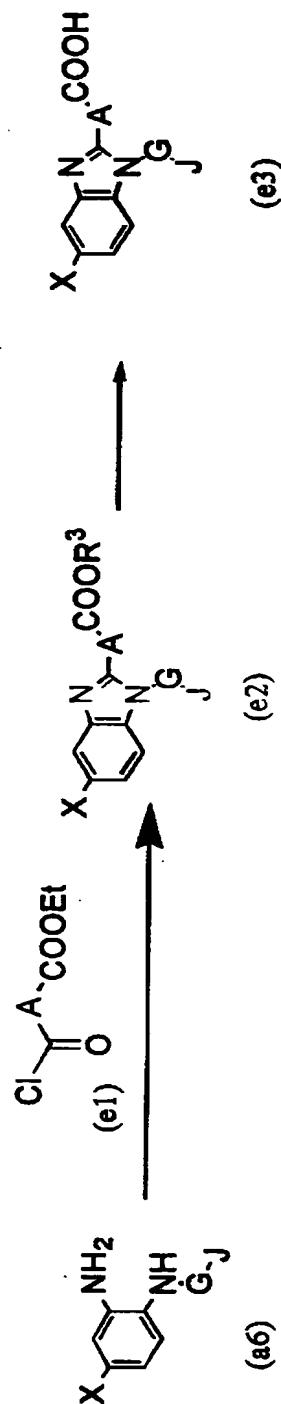
#### 【0055】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体（1）において、Mが単結合の場合は以下に示す合成法（E）により製造することができる。

#### 【0056】

合成法（E）

【化11】



【0057】

[式中、X、A、G、JおよびR<sup>3</sup>は前記に同じ。]

【0058】

すなわち、オルトフェニレンジアミン誘導体（a6）に公知の酸クロリド誘導

体(e1)を反応させ、ベンズイミダゾール誘導体(e2)を得ることができる。 (e2)の $-COOR^3$ を必要に応じて加水分化することで、本発明のベンズイミダゾール誘導体(e3)を得ることができる。

## 【0059】

なお、環化反応はザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1993年36巻1175-1187頁に記載されている方法により、行うことができる。

## 【0060】

本発明のベンズイミダゾール誘導体は、必要に応じて医学上許容される非毒性のカチオン塩に変換することができる。かかる塩としては、 $Na^+$ 、 $K^+$ 等のアルカリ金属イオン； $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 等のアルカリ土類金属イオン； $Al^{3+}$ 、 $Zn^{2+}$ 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン(Lysine)、コリン、エタノールアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、リシン(Lysine)、コリン、N,N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

## 【0061】

本発明のベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼ活性を阻害する効果があり、ヒトキマーゼ活性阻害剤として臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。

## 【0062】

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とかなる医薬組成物とし、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

## 【0063】

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプ

セル剤等の剤型が挙げられる。

#### 【0064】

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

#### 【0065】

非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレン glycole、ポリエチレン glycole、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

#### 【0066】

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

#### 【0067】

直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

#### 【0068】

経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、更に、界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレン glycole ポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えばセル

ロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに、粉末状剤には酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

## 【0069】

点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができ、また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

## 【0070】

点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができます。

## 【0071】

また、鼻、口等から吸入する場合においては、安息香酸誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした安息香酸誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

## 【0072】

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができます。

## 【0073】

また、これら種々の製剤には、必要に応じて殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸

濁して使用することもできる。

#### 【0074】

本発明の安息香酸誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg／日／人程度であり、好ましくは10～300mg／日／人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg／日／人程度であり、好ましくは0.3～30mg／日／人である。

#### 【0075】

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

#### 【0076】

##### 【実施例】

以下に実施例を示し本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0077】

##### 【参考例1】

##### 4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリドの製造

4-アミノ-2-ニトロベンゾニトリル979mg (6mmol) をアセトニトリル18mlに溶解させ、無水トリフルオロ酢酸1.00ml (7.2mmol) を加えて、1.5時間還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮、乾燥させて、4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド1.396gを得た（収率=94%）。

#### 【0078】

##### 【参考例2】

##### ((1-ナフチル)メチル)(4-シアノ-2-ニトロフェニル)アミンの製造

4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド3.14g (12.5mmol) をテトラヒドロフラン30mlに溶解させ、水素化ナトリウム (60%油状) 602.3mg (15.1mmol) を冰冷下で加えた後、室温にて2時間攪拌した。続いて、1-ブロモメチルナフタレン3.35g (15.2mmol)

1) を室温下で加え、還流した。10時間後、5M水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて1時間30分還流した。室温まで冷却し、酢酸エチル300mlに溶かし、150mlの水で洗浄して硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を減圧濃縮し、ヘキサンーアセトン=2:1の混合溶媒を加えて析出したものをろ別乾燥させ、橙色固体の((1-ナフチル)メチル)(4-シアノ-2-ニトロフェニル)アミン2.032gを得た(収率54%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.01 (2 H, d), 6.92 (1 H, d), 7.4-7.6 (6 H, m), 7.87 (1 H, dd), 8.55 (1 H, s), 8.74 (1 H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

δ: 45.5, 98.3, 115.4, 118.0, 122.5, 125.62, 125.64, 126.5, 127.1, 129.3, 129.4, 130.8, 131.0, 132.0, 132.3, 134.2, 138.0, 147.1

【0079】

[参考例3]

1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-チオールの製造

(1-ナフチル)メチル)(4-シアノ-2-ニトロフェニル)アミン1.60g (5.27mmol) にエタノール8ml、テトラヒドロフラン8mlを加え、さらに炭酸カリウム2.9g (21mmol) を加えた。窒素置換した後、10%パラジウム-炭素を160mg 加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。2時間後、さらに10%パラジウム-炭素を160mg 加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。反応開始から4時間30分後、室温にまで冷却し、セライトろ過を行い、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンーアセトン=3:1) で精製し、無色液体の((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-シアノフェニル)アミン1.16gを得た。

引き続き、((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-シアノフェニル)アミン0.72g (2.63mmol) をエタノール16mlに溶かし、エチルキサントゲン酸カリウム507.5mg (3.17mmol) を加えて、還流

した。17時間後、さらにエチルキサントゲン酸カリウム504.2mg(3.15mmol)を加えて還流した。反応開始から40時間後、活性炭Norit A(和光純薬工業製)を0.37g加えて15分間還流した。反応系をセライトろ過した後、ろ液に70℃の水100mlを加えて70℃に加熱し、40%酢酸水を滴下した。さらに酢酸1mlをえたのち、室温まで冷却し、1時間攪拌した。生じた結晶をろ別、乾燥して1-(1-ナフチル)メチル-6-シアノベンズイミダゾール-2-チオールを得た(2工程での収率=63%)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.99(2H, s), 6.90(1H, dd), 7.03(1H, d), 7.26(1H, dt), 7.36(1H, dt), 7.49-7.59(4H, m), 7.81(1H, d), 7.89(1H, d), 8.16(1H, d).

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

δ: 45.6, 105.6, 113.2, 118.7, 122.6, 124.2, 125.0, 125.9, 126.4, 126.5, 128.3, 128.6, 129.7, 130.5, 131.3, 133.5, 135.7, 171.9

### 【0080】

#### [実施例1]

#### 4-(1-(1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ)酢酸エチルエステルの製造

1-(1-ナフチル)メチル-6-シアノベンズイミダゾール-2-チオール65mg(0.2mmol)に炭酸カリウム41mg(0.3mmol)を加え、N,N-ジメチルホルムアミド3mlを加えた後、4-ブロモ-n-酢酸エチル50mg(0.26ml)を加え、80℃で10時間加熱攪拌した。この後、水を加えてジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:2)で精製し、黄色オイル状の4-(1-(1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ)酢酸エチルエステル56mgを得た(収率65%)。

計算値M=429.54 実測値(M+H)<sup>+</sup>=430.3

【0081】

## [実施例2]

4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸(化合物No. 63)の製造

4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸エチルエステル 5.6 mg をメタノール 5 ml に溶かし、4 M 水酸化リチウム水溶液を 0.5 ml 加え、50°Cで5時間加熱した。5時間後、6 M 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール = 20 : 1）で精製し、乾燥して 4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 2.7 mg を得た（収率 53%）。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

δ: 2.13 (2H, pentet), 2.45 (2H, t), 3.50 (2H, d), 5.85 (2H, s), 6.68 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

δ: 24.3, 31.6, 32.4, 45.4, 104.7, 110.1, 119.6, 121.9, 122.3, 123.1, 125.3, 126.1, 126.7, 128.5, 128.8, 129.5, 130.1, 133.4, 155.9, 174.3

【0082】

## [実施例3]

4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール)-2-イル)-3,3-ジメチル-酪酸(化合物No. 156)の製造

(1-ナフチル)メチル (4-シアノ-2-ニトロフェニル)アミン 310 mg (1.13 mmol) をテトラヒドロフラン 6 ml を加えて氷冷し、エチル- (3,3-ジメチル) - グルタル酸クロリドを加えた後、室温で 16 時間攪拌した。16 時間後にセライトろ過し、溶媒を減圧濃縮した後、エタノール 6 ml 、濃塩酸 2 ml を加えて 10 時間還流した。反応系に飽和重曹水を加え、pH = 8 にした後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を減圧

濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンーアセトン=2:1）で精製して黄色オイル状の4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール)-2-イル)-3,3-ジメチル-酢酸エチルエステル451.26mgを得た。

引き続き、得られた化合物にテトラヒドロフラン2ml、エタノール4ml、2M水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えて室温で攪拌した。2時間後、さらに2M水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えて50℃で加熱、攪拌した。2時間後、反応系を冷却し、飽和クエン酸水溶液でpH=3にした後、水40ml加て酢酸エチルで抽出した(40ml×2)。有機層を減圧濃縮して得られた残渣を薄層分取クロマトグラフィー（メルク社製Art. 13792）で精製、回収して、4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール)-2-イル)-3,3-ジメチル-酢酸を89mg得た(2段階の収率=20%)。

計算値M=397.18 実測値(M+H)<sup>+</sup>=398.3

#### 【0083】

##### 〔参考例4〕

##### 組換えヒトマストセルキマーゼの調製

組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告（ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第266巻、17173頁(1991年)）に従って調製した。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞(Tn5)の培養液上清から、ヘパリンセファロース(ファルマシア)により精製した。さらに村上らの報告(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第270巻、2218頁(1995年))に従って活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

#### 【0084】

##### 〔実施例4〕

##### 組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

参考例で得られた1~5ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50μl

のバッファーA (0.5~3.0M NaCl、50mMトリス塩酸、pH8.0) に本発明の化合物を含むDMSO溶液2μlを加えた後、基質として0.5mMスクシニル-アラニル-ヒスチジル-プロリル-フェニルアラニルパラニトロアニリド(バッケム社)を含む5.0μlのバッファーAを加え、室温にて5分間反応させた。405nmの吸光度の経時変化を測定し、阻害活性を調べた。

その結果、化合物No. 63にIC<sub>50</sub> = 9.5nMの阻害活性を認めた。

#### 【0085】

以上のように本発明のベンズイミダゾール誘導体は、強いキマーゼ阻害活性を示す。従って、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および/または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害物質として、臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

#### 【0086】

##### 【発明の効果】

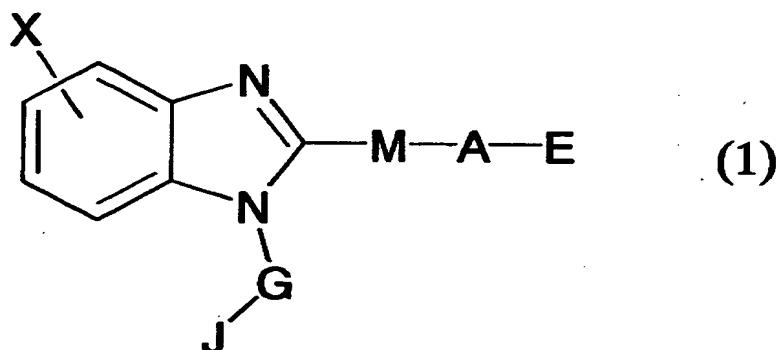
本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩は、強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。従って、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および/または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害剤として、十分臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供する。

【解決手段】 下記式(1)



で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩は、強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。したがって、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の臨床応用可能な予防剤および／または治療剤となり得る。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号  
氏 名 帝人株式会社